

B.28

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-174728

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 47/00
9/22

識別記号

庁内整理番号

6742-4C
6742-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)9月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑯ 発明の名称 持効性製剤

⑰ 特 願 昭59-30403

⑱ 出 願 昭59(1984)2月22日

⑲ 発 明 者	宮 田 健 治	八王子市横川町410
⑲ 発 明 者	藤 井 道 子	東京都大田区東六郷2-4-5-403
⑲ 発 明 者	横 溝 毅	八王子市打越町345-2
⑲ 発 明 者	小 野 田 光 正	千葉市土気町1566-4
⑲ 発 明 者	森 岡 茂 夫	横浜市戸塚区柏尾町1352-185
⑲ 出 願 人	佐藤製薬株式会社	東京都品川区東大井6丁目8番5号
⑲ 代 理 人	弁理士 田代 丞治	

明 細 書

1. 発明の名称 持効性製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) プランタゴ種子 (Plantago Seed) を含有することを特徴とする持効性製剤。
- (2) プランタゴ種子の配合量が1~50%である特許請求の範囲(1)記載の製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はプランタゴ種子 (Plantago Seed : オオバコ科オオバコ属の種子) を含有する持効性製剤に関するものであり、詳しくは水膨潤性の粘液質を含有するプランタゴ種子を配合することにより、徐々にしかも一定の割合で薬剤成分の定常的放出を可能にした持効性製剤に関するものである。

医薬品としての持効性製剤の製造方法の一つにフィルムコーティング法がある。しかし、この方法はコーティング状況に起因するピンホール及び亀裂の発生、高分子量の薬物では溶出されない等の持効性の制御に関する問題がある。また、特殊な製造機械又は設備の必要性、製造時に於ける多

量な有機溶媒の必要性等の経済的問題、及び有機溶媒使用に起因する公害、燃焼の危険あるいは就業者への健康問題なども存在する。

また、ワックスあるいは疎水性高分子物質中に薬物を包埋させる製造方法もあるが、かかる製剤に於ては疎水性ゆえに充分に薬物が放出せず、バイオアベイラビリティに疑問が持たれる場合があり、さらに原料が高価である等の欠点がある。

本発明は上記の如き欠点を排除した新規な持効性製剤を提供するものである。すなわち、高分子のゲル形成作用が薬物の放出制御に有効と考え、この知見に基づいて天然高分子多糖類に着目し、種々検討を加えた結果、本発明に到つたものであり、その要旨とするところは、プランタゴ種子を含有する持効性製剤に存し、該種子の含有量が1~50%が好ましく、10~30%がとくに好ましい。

本発明による持効性製剤は従来の持効性製剤の原料に比しその原料が安価であり、製造時に特殊な設備あるいは工程を必要としない。

本発明による持効性製剤に於ては、プランタゴ

種子中に含有されている粘液質の水和によるゲル化により、製剤全体を膨潤、膨張させるとともにマトリックス膜を形成させることにより薬剤成分の放出の制御を行うことを可能としたものである。

本発明に於ける持効性製剤の成分には、吸収及び排泄が早く、血中半減期が短いため有効性を保持し難い成分及び逆に溶解及び吸収が行われにくい成分を得られない成分の両者が含まれている。また、持効効果をさらに制御するために公知の賦形剤、結合剤、崩壊剤等も配合することができ得る。

フランクゴ種子は日本薬局方を始めとして、英国薬局方(British Pharmacopoeia)、米国薬局方(The United States Pharmacopeia)、インド薬局方(The Indian Pharmaceutical Codex)等に収録され、下剤として医薬品に使用される一方、その膨張及び潤滑作用に基づく緩下作用を期待し、ダイエット食品等にも使用されている。最近(1)フランクゴ種子には人間の血清コレステロール値の低下作用、(2)アセチルサリチル酸副作用の軽減作

用、あるいは(3)ジゴキシンの蓄積の防止作用があるとの報告もある。しかし、これらはフランクゴ種子の粘液質の胃及び腸粘膜に対する作用に基づくもので、本発明に於けるように粘液質ゲルマトリックス形成を利用したものとは異なる。

フランクゴ種子(Plantago Seed)としてはオオバコ科オオバコ属、たとえばPlantago ovata Forskal、Plantago psyllium Linné、Plantago indica Linné、Plantago asiatica Linné等の種子があり、その表皮に粘液質を含む。粘液質は水和すると膨潤し、粘性の分散液"ガム"となる。粘液質の主成分は多糖類(Polysaccharide)であり、その構成単糖はL-Arabinose、D-Xylose、L-Rhamnose、D-Galactose等である。"ガム"は20～50℃、またpH1～10の範囲ではその粘度及び膨潤度はほとんど変化せず、人体においては消化吸収されない。

フランクゴ種子が製剤に持効性を付与する機作としては、粘液質を膨潤させ、あらかじめ"ガム"すなわちゲルマトリックスを作り、その中に薬

物を包埋、成形した後、再び膨潤させること、及び製剤の外層にゲルマトリックス膜を形成させて薬物を徐々に溶出させることがあげられる。このゲルマトリックスは水和膨潤後も形状をある程度一定に保ち、かつ人体内で消化吸収されないため薬物溶出の制御により有利となる。

人工胃液に相当する日本薬局方崩壊試験法第1液(pH約1.2)及び人工腸液に相当する日本薬局方崩壊試験法第2液(pH約6.8)を用いたフランクゴ種子の"ゲル"の粘度を第1表に示す。

第1表 5w/v% 20℃	
pH	粘度(cp)
1.2 (日局第1液)	80.000
6.8 (日局第2液)	89.000

東京計器製造製B型回転粘度計
ロータ回転数 10 rpm
ロータ径φ6

また、フランクゴ種子の膨潤性(Swelling Power)は上記試験液において第2表に示す通りである。

第2表 1w/v%	
pH	膨潤度
1.2 (日局第1液)	45.0
6.8 (日局第2液)	46.5

B.P.(1980年版)試験法

以下に実施例を示し、本発明を詳細に説明するが、本発明は広く医薬品のみならず食品の分野でも利用でき、以下の実施例により限定されるものではない。

実施例1

第3表

	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5	処方6	処方7
マレイン酸クロルフェニラミン	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
ブランチゴオバタ種子末	16g	80g	160g	240g	320g	480g	800g
乳糖	552g	530g	500g	475g	445g	385g	270g
粉糖	440g	420g	400g	370g	350g	310g	220g
バレイシヨデンブ	552g	530g	500g	475g	445g	385g	270g

第3表に示した処方1～7の成分をそれぞれ均一に混和し、水で練合する。これを常法に従い、造粒、乾燥、粉碎し顆粒状とする。これに1%相当重量のステアリン酸マグネシウムを加え均一に混和し、直径5.5mmの枠で、1錠重量80mgの錠剤を製造した。

次に第10改正日本薬局方の崩壊試験法に準じて第1液(人工胃液)を調整し、処方1～7の各錠剤からのマレイン酸クロルフェニラミンの放出状況を測定した。また、ブランチゴオバタ種子末を配合することなしに普通の方法で製造されたマレイン酸クロルフェニラミン錠(直径約5.5mm、1錠重量80mg)についても同様に錠剤からのマレイン酸クロルフェニラミンの放出状況を測定した。

結果を総合して第1図に示した。

図に示すように、ブランチゴオバタ種子末を配合した錠剤からのマレイン酸クロルフェニラミンの放出は、ブランチゴオバタ種子末無配合の錠剤からの放出に比して、遅延継続的放出であることは明らかであり、また、ブランチゴオバタ種子末

の配合量の増加に従つてその効果は増加した。

実施例2

第4表

リボフラビン	60g
ブランチゴオバタ種子末	160g
乳糖	500g
粉糖	400g
バレイシヨデンブ	500g

第4表に示した成分を、実施例1と同様にして、直径5.5mm、1錠重量80mgの錠剤とした。次に実施例1と同様にして錠剤からのリボフラビンの放出状況を測定した。また、ブランチゴオバタ種子末を配合することなしに普通の方法で製造されたリボフラビン錠(直径約5.5mm、1錠重量80mg)についても同様に錠剤からのリボフラビンの放出状況を測定した。

結果を総合して第2図に示した。

図に示すように、実施例1の結果と同様にブランチゴオバタ種子末の配合により、リボフラビン

の放出を遅延継続的にする効果があつた。

実施例3

第5表

リボフラビン	60g
ブランチゴオバタ種子末	480g
乳糖	385g
粉糖	310g
バレイシヨデンブ	310g

第5表に示した成分を均一に混和し、水で練合する。これを常法に従い、造粒、乾燥、粉碎し顆粒剤とした。次に実施例1と同様にして顆粒からのリボフラビンの放出状況を測定した。また、ブランチゴオバタ種子末を配合することなしに普通の方法で製造されたリボフラビン顆粒についても同様に顆粒からのリボフラビンの放出状況を測定した。

結果を総合して第3図に示した。

図に示すように、実施例1および実施例2の場合と同様に、顆粒剤においてもブランチゴオバタ

種子末を配合することによる薬物の遅延継続的放出が可能であつた。

実施例 4

第 6 表

	内核錠	外層部
マレイン酸クロルフェニラミン	60g	-
プラントゴオバタ種子末	-	1.680g
乳糖	680g	1.400g
粉糖	400g	1.120g
バレイシヨデンブ	500g	1.400g

まず、内核錠として第 6 表に示す各成分を均一に混和し、ヒドロキシプロピルセルロース 10% 溶液（溶媒：50% エタノール）で練合する。これを常法に従い、造粒、乾燥、粉砕し顆粒状とする。これに 1% 相当重量のステアリン酸マグネシウムを加え均一に混和し、直径 5.5 mm の杵で、1 錠重量 80 mg の内核錠とした。

次に外層部として第 6 表に示す成分を均一に混和し、ヒドロキシプロピルセルロース 10% 溶液（

溶媒として水）で練合する。これを常法に従い、造粒、乾燥、粉砕し顆粒状とし、これに 1% 相当重量のステアリン酸マグネシウムを加え、均一に混和し外層部とする。

内核錠及び外層部を用いて常法に従い、直径 9.5 mm の杵で、1 錠重量 360 mg（内核：80 mg、外層：280 mg）の有核錠を製造した。

次に、実施例 1 と同様にして有核錠からのマレイン酸クロルフェニラミンの放出状況を測定した。

その結果は第 4 図に示す通りであつた。

図に示すように、プラントゴオバタ種子末を外層部に配合することにより、遅延継続的放出が可能となつた。

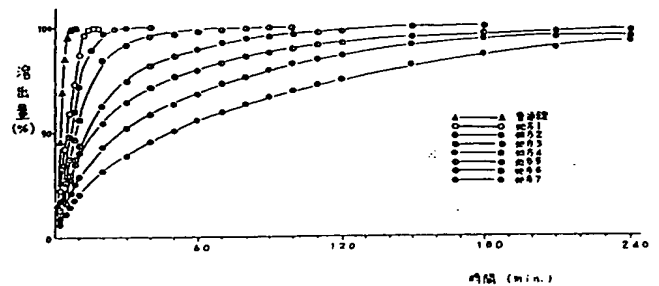
4 図面の簡単な説明

添附図面中、第 1 図は本発明によるマレイン酸クロルフェニラミン含有錠剤におけるマレイン酸クロルフェニラミンの溶出パターンを示すグラフ、第 2 図は本発明によるリボフラビン含有錠剤におけるリボフラビンの溶出パターンを示すグラフ、第 3 図は本発明によるリボフラビン含有顆粒錠に

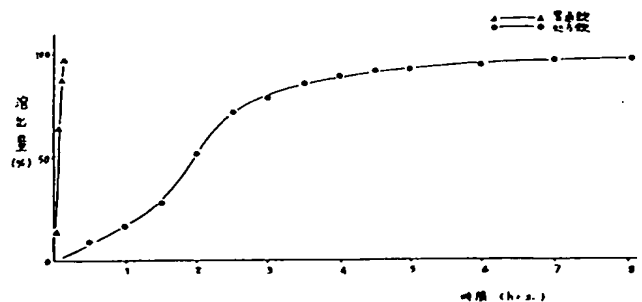
おけるリボフラビンの溶出パターンを示すグラフ、第 4 図は本発明によるマレイン酸クロルフェニラミン含有有核錠におけるマレイン酸クロルフェニラミンの溶出パターンを示すグラフである。

特許出願人 佐藤製薬株式会社
代理人 弁理士 田 代 源 治

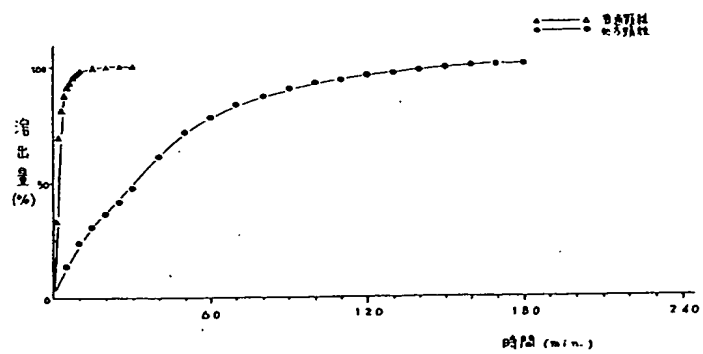
第 1 図



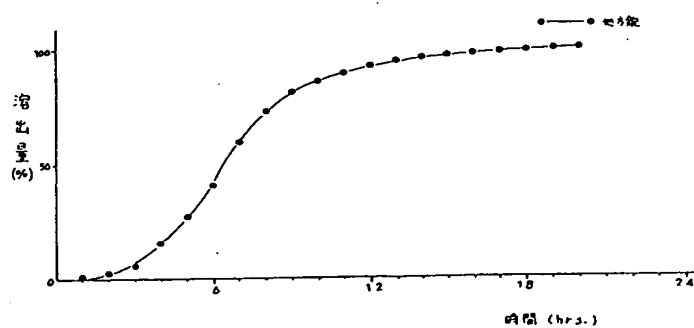
第 2 図



第 3 圖



第 4 圖



B 28

(19) Japan Patent Office
(12) Publication of Unexamined Patent Application

(11) Unexamined Patent Application Publication No.

Shōwa 60 – 174728 (1985 – 174728)

(43) Publication Date of Unexamined Patent Application :

September 9, 1985

(51) Int. Cl ⁴	Identification Symbol	JPO File Number
A 61 K 47/80	None	6742-4C
9/22		6742-4C
Request for Examination: Not yet made		
Number of Claims: 1		
5 Pages Total		

(54) Title of Invention: SUSTAINED RELEASE FORMULATION

(21) Application Number: 59-030403

(22) Date of Filing: February 22, 1984

(72) Inventor:	Miyata Kenji	410 Yokogawachō, Hachioji
	Fujii Michiko	2-4-5-403 Higashi Rokugō
		Oodaku, Tokyo
	Yokomizo Takeshi	345-2 Uchikoshichō, Hachioji
	Onoda Mitsumasa	1566-4 Dokiichō, Chiba
	Morioka Shigeo	1352-185 Kashiochō
		Totsukaku, Yokohama

(71) Applicant:	Sato Seiyaku KK	5-8, 6-Chome, Higashi Ooi
		Shinagawaku, Tokyo

(72) Agent: Tashiro Jōji, Patent Attorney

Specifications

1. Title of Invention: **Sustained release Formulation**

2. What is claimed is:

(1) A sustained release formulation characterized by the fact that it contains
Plantago seed.

(2) The formulation of Claim (1), wherein the volume of the Plantago seed is
1 – 50% of the compound.

3. Detailed Explanation of the Invention.

This invention is that of a formulation containing *Plantago* seed (seed of the family *plantain*, genus *plantain*), specifically a compound of a hydro-expandable mucilaginous seed in a sustained release formulation capable of gradually releasing a medicinal ingredient at a constant rate.

Film coating is one method of producing a drug with a sustained release formulation. However, pinholes and cracks occur in the film coating process causing a problem relative to controlling the nature of the prolonged effect in medicines with high molecular weights by not dissolving at the same rate. Furthermore, other problems exist such as the economic issues of the need for special equipment, facilities, and such things as the large quantities of organic solvents required during manufacturing, as well as the danger of combustion or environmental pollution caused by the use of organic solvents, along with problems with the health of workers.

There is another manufacturing method whereby medicine is embedded in wax or a hydrophobic macromolecular material but its disadvantages are that the medicine is not satisfactorily released due to the hydrophobic nature of the suspended formulation, the question of bioavailability is an issue, and the raw materials are expensive.

This invention is a new sustained release formulation that eliminates the previously mentioned disadvantages. In other words, macromolecular gel formation is considered effective in controlling the release of a medicine; based upon this information, attention is directed towards natural macromolecular polysaccharides where, in short, the accomplishments of this invention and the cumulative results of various related studies are extant; a 1~50% amount of seed in a sustained release formulation containing *Plantago* seed is acceptable but a 10~30% amount of seed is preferred.

With this invention, raw materials of the sustained release formulation are inexpensive in comparison to those of previous formulations and no special equipment or processes are required in its production.

This invention's sustained release formulation is one that is capable of controlling the release of a medicinal ingredient through the process of forming a matrix membrane wherein the entire body of the formulation both swells and expands by gelating the hydrated mucous material contained within the *Plantago* seed.

With this invention the ingredients of the sustained release formulation are absorbed and excreted quickly because the half-life in the bloodstream is short; this includes both those ingredients whose efficacy is difficult to maintain and those ingredients that are ineffective particularly due to the difficulty of performing dissolution and absorption. Furthermore, in order to regulate the controlled effect even better, well-known diluting, bonding, and decomposing agents can be combined.

As recorded in the Pharmacopoeia of Japan, the British Pharmacopoeia, the United States Pharmacopoeia, and the Indian Pharmaceutical Codex, one method of affecting pharmaceuticals using the *Plantago* seed is in the capacity of a purgative

wherein a loosening action is expected based upon the purgative action of expansion and decomposition; diet foods also produce an effect in this way. There are recent reports of *Plantago* seed producing the effects of (1) decreasing human serum cholesterol levels, (2) alleviating acetylsalicylic acid side effects, and (3) preventing an accumulation of digoxin. However, these reports are based upon the effect of *Plantago* seed on the mucous membranes of the stomach and intestines; this invention is distinct in the way it utilizes a mucilaginous gel matrix form.

This *Plantago* seed is a member of the family *ōbako* and genus *ōbako* whose external layer is a mucosal substance; examples of other seeds are *Plantago ovata Forskal*, *Plantago psyllium Linné*, *Plantago indica Linné*, and *Plantago asiatica Linné*. If the mucosal substance is hydrated it will swell and the nature of the viscosity of the dispersed liquid will become like “gum”. The principal ingredient of the mucosal substance is polysaccharide; L-Arabinose, D-Xylose, L-Rhamnose, and D-Galactose are monosaccharides in the configuration. The “gum” has a temperature range of 20 ~50°C and a pH range from 1~10, viscosity and swelling parameters that generally do not vary, and it is not digested by the human body.

As the mechanism assigned to extend the formulation the *Plantago* seed swells the mucosal substance and uses the “gum”, also known as the gel matrix described earlier, as the material into which the medicine is embedded and formed, after which the *Plantago* seed causes a second swelling creating a gel matrix on the outer layer of the formulation allowing the medicine to dissolve and be effused gradually. This gel matrix is advantageous in that it maintains a standardized shape following the hydrated swelling and it controls the effluence of the medicine, controlling the amount of medicine in the human body that is not digested and absorbed.

Table 1 shows the viscosity level of *Plantago* seed “gum”, used in a decomposition test of a synthetic gastric juice with oversight by the Pharmacopoeia of Japan, where the first liquid has a pH value of 1.2 and the second liquid has a pH value of 6.8.

Table 1	5 weight /volume % 20°C
pH	Viscosity Level (cp)
1.2 (Pharmacopoeia of Japan Liquid No. 1)	80,000
6.8 (Pharmacopoeia of Japan Liquid No. 2)	89,000

Tokyo Instrument Manufacturing
B Model – Rotational Viscosity Level
Instrument
Rotor Revolutions – 10 rpm
Rotor No. 6

Table 2 shows the way in which the previously mentioned test liquid demonstrates the swelling characteristic (Swelling Power) of *Plantago* Seed.

Table 2**1 weight /volume %**

pH	Swelling Level (<i>Swelling Power</i>)
1.2 (Pharmacopoeia of Japan Liquid No. 1)	45.0
6.8 (Pharmacopoeia of Japan Liquid No. 2)	46.5

B.P. (Published 1980) Test Method

Below is shown a working example explaining this invention in detail; this invention is available even though it lies within the category of food that is not widely recognized as pharmaceutical and the following working example is a substance that is not restricted.

Working Example 1**Table 3****Prescription**

	1	2	3	4	5	6	7
Maleic Chlorpheniramine	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
Plantago Seed Powder	16g	80g	160g	240g	320g	480g	800g
Lactose	552g	530g	500g	475g	445g	385g	270g
Powdered Glucose	440g	420g	400g	370g	350g	310g	220g
Starch	552g	530g	500g	475g	445g	385g	270g

Each ingredient of the respective prescriptions 1~7 shown in Table 3 are uniformly mixed, then combined with water. The common procedure followed was granulating, desiccating, and then pulverizing the granules. To this was added the equivalent of 1% by weight of stearic magnesium, which was then mixed thoroughly using a pestle to a diameter of 5.5mm producing a formulation with the weight of 80mg per tablet.

Next, adhering to the decomposition test method in the 10th Edition of Pharmacopoeia of Japan, liquid 1 (synthetic gastric juice) was prepared and the release action of maleic chlorpheniramine from the formulation of each prescription (1~7) was measured. Furthermore, a maleic chlorpheniramine tablet (diameter 5.5mm, weight 80mg/tablet) was produced via the usual method that does not include Plantago seed powder and its release action measured.

The overall results are shown in Figure 1.

As shown in the Figure, with respect to the release of maleic chlorpheniramine from the formulation containing Plantago seed powder compared to the release of maleic chlorpheniramine from the formulation without Plantago seed powder, a continuously delayed release action was clearly evident, moreover, the effect increased in direct relationship to the quantitative increase in Plantago seed powder.

Working Example 2

Table 4

Riboflavin	60g
Plantago Seed Powder	160g
Lactose	500g
Powdered Glucose	400g
Starch	500g

The ingredients shown in Table 4 are those of a working example/and others like it where 1 tablet has a weight of 80mg and a diameter of 5.5mm. Next, the release action of riboflavin from the formulation in the working example and others like it was measured. Then the release action of riboflavin from a similar riboflavin tablet (diameter 5.5mm, weight 80mg) that was produced in the previous method that did not include Plantago seed powder was measured.

The overall results are shown in Figure 2.

As shown in the Figure, in the working example and others with similar results, a continuously delayed release action results with the combination of Plantago ovata seed powder.

:

Working Example 3

Table 5

Riboflavin	60mg
Plantago Seed Powder	480mg
Lactose	385mg
Powdered Glucose	310mg
Starch	310mg

The ingredients shown in Table 5 are uniformly mixed, then combined with water. The common procedure followed was granulating, desiccating, and then pulverizing the granules. Next, the release action of riboflavin from the working example and others like it was measured. Then the release action of riboflavin from a similar riboflavin tablet that was produced in the previous method that did not include Plantago seed powder was measured.

The overall results are shown in Figure 3.

As shown in the Figure, this working example and the case of working example number 2 are similar in that a medicine was manufactured with the capability of continuously delayed release action due to the combination of Plantago seed powder even though it was in granular form.

Working Example 4

Table 6

	Tablet Nucleus	External Layer
Riboflavin	60g	-
Plantago Seed Powder	-	1680g
Lactose	680g	1400g
Powdered Glucose	400g	1120g
Starch	500g	1400g

First, each ingredient, as a tablet nucleus as shown in Figure 6, is uniformly mixed then combined with a 10% solution of hydroxypropyl cellulose (solvent: 50% ethanol). The common procedure followed was granulating, desiccating, and then pulverizing the granules. To this was added the equivalent of 1% by weight of stearic magnesium, which was then mixed thoroughly using a pestle to a diameter of 5.5mm producing a tablet nucleus with the weight of 80mg per tablet.

Next, each ingredient, as an external layer as shown in Figure 6, is uniformly mixed then combined with a 10% solution of hydroxypropyl cellulose (using water as the solvent). The common procedure followed was granulating, desiccating, and then pulverizing the granules. To this was added the equivalent of 1% by weight of stearic magnesium, which was then mixed thoroughly forming the exterior layer.

By following the usual method used to produce the tablet nucleus and the external layer the nucleated tablet was manufactured with an overall diameter of 9.5mm and a weight of 360mg/tablet (the tablet nucleus weight was 80mg, and the external layer was 280mg).

Next, the release action of the maleic chlorpheniramine from the nucleated tablet in the working example and others like it was measured.

The results are as shown in Figure 4.

As shown in the figure, a continuously delayed release action is made possible by combining Plantago seed powder in the exterior layer.

4. Detailed Explanation of the Invention

Among the attached figures with this invention is a graph in Figure 1 showing the elution pattern of maleic chlorpheniramine in the formulation containing the same; the graph in Figure 2 of this invention shows the elution pattern of riboflavin in the formulation containing the same; the graph in Figure 3 of this invention shows the elution pattern of riboflavin in granules containing riboflavin; the graph in Figure 4 of this invention shows the elution pattern of maleic chlorpheniramine in a nucleated tablet containing the same.

Patent Applicant: Sato Seiyaku KK

Agent: Tashiro Jōji, Patent Attorney

Figure 1

X axis = Time (minutes)

Y axis = Elution amount (%)

▲ -- ▲ = Previous preparation (w/o Plantago)

All other symbols = Prescriptions 1~7

Figures 2, 3

X axis = Time (minutes)

Y axis = Elution amount (%)

▲ -- ▲ = Previous preparation (w/o Plantago)

● -- ● = Prescription preparations (w/Plantago)

Figure 4

X axis = Time (minutes)

Y axis = Elution amount (%)

● -- ● = Prescription preparation (w/Plantago)